

• 数据挖掘与循证医学 •

基于多维数据挖掘药食同源类中药治疗糖尿病足的用药规律及分子机制

曾佑燕, 李欣颖, 周 莉, 陈锴娴, 李 博*

广东药科大学, 广东省代谢病中西医结合研究中心(中医药研究所), 广东 广州 510006

摘要: **目的** 挖掘药食同源类中药治疗糖尿病足(diabetic foot, DF)的用药规律并探究其潜在分子机制, 为开发针对 DF 的药膳疗法提供指导。**方法** 通过检索中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库中中药方剂治疗 DF 的临床文献, 将其中药名称规范化后与药食同源类中药名单比较, 得到药食同源来源方药集; 采用中医传承辅助系统分析其用药规律, 根据关联规则和聚类分析确定对 DF 具有治疗作用的药食同源类核心中药; 获取核心中药的活性成分及其治疗 DF 的作用靶点, 进行蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)分析以及基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析; 利用分子对接及动力学模拟, 评估主要活性成分与其对应靶点的结合能力及结合稳定性。**结果** 共筛选出药食同源类中药方剂 521 条, 其性温平, 味甘苦, 入心、脾经, 以补虚和清热药为主; 进一步分析得到具有强关联性组合药对 4 个, 获得 4 个治疗 DF 的药食同源潜在新组方药; 筛选出当归、黄芪、金银花、甘草和桃仁为治疗 DF 的药食同源类核心中药, 其作用机制主要涉及高级糖基化终末产物-受体(advanced glycation end products, AGE-RAGE)、缺氧反应因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路; 核心中药包含的主要活性成分槲皮素和 β -谷甾醇分别与治疗 DF 的关键靶点蛋白基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)及氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)具有较好的结合能力及稳定性。**结论** 药食同源类中药主要通过调节气血凝滞、筋脉阻塞等病机发挥治疗 DF 的作用, 其关键活性成分可通过作用于 DF 主要治疗靶点 MMP9、PPAR γ 等, 进而调节 AGE-RAGE、HIF-1 和胰岛素抵抗等信号通路协同治疗 DF, “黄芪-金银花-甘草”是极具潜力的 DF 药膳疗法新组方。

关键词: 药食同源类中药; 糖尿病足; 用药规律; 网络药理学; 分子对接; 动力学模拟; 黄芪-金银花-甘草; 蛋白基质金属蛋白酶 9; 氧化物酶体增殖物激活受体 γ

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)04-1255-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.04.019

Medication rules and molecular mechanisms of medicinal and food homologous traditional Chinese medicine in treatment of diabetic foot based on multidimensional data mining

ZENG Youyan, LI Xinying, ZHOU Li, CHEN Kaixian, LI Bo

Guangdong Metabolic Diseases Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine (Institute of Chinese Medicine Research), Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To explore the medication rules and potential molecular mechanisms of medicinal and food homologous traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic foot (DF), and provide guidance for the development of medicated diet therapy for DF.

Methods Related clinical literature on Chinese medicine prescription for treating DF was screened from CNKI, Wanfang data and China Biology Medicine disc. Then the traditional Chinese medicine name was standardized to make them into structured data for intersected with medicinal and food homologous traditional Chinese medicine list to set up medicinal and food homologous formula database. The traditional Chinese medicine inheritance auxiliary platform was employed to analyze the medication rule, the medicinal and food homologous core traditional Chinese medicines were determined to have the therapeutic effect on DF by association rules and cluster

收稿日期: 2023-11-10

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20244044, 20241171); 广东省医学科研基金项目(A2022168)

作者简介: 曾佑燕(1998—), 女, 硕士研究生, 从事糖脂代谢病中西医结合基础和转化研究。E-mail: zyytracy@163.com

*通信作者: 李 博, 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药药理学和糖脂代谢病中西医基础及转化应用研究。

E-mail: bo_li_2018@163.com

analysis. The active components of core traditional Chinese medicines and their therapeutic targets for DF were obtained, and protein-protein interaction (PPI) analysis, gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis were conducted. Molecular docking and kinetic simulation were used to evaluate the binding ability and stability of the main active components and their corresponding targets. **Results** A total of 521 medicinal and food homologous traditional Chinese medicine prescriptions containing homology medicines were selected, which were warm and neutral, sweet and bitter taste, and entering the heart and spleen meridians, mainly tonifying deficiency and clearing heat. Then, four highly correlated combination drug pairs and four potential new prescriptions in the treatment of DF were obtained. Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Huangqi (*Astragali Radix*), Jinyinhua (*Lonicerae Japonicae Flos*), Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), Taoren (*Persicae Semen*) were selected as the medicinal and food homologous core traditional Chinese medicines for treating DF, and their mechanism of action mainly involved advanced glycation end products (AGE-RAGE), hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), mitogen-activated protein kinase (MAPK) and other signaling pathways. Quercetin and β -sitosterol, as the core active constituents, showed high binding affinity and stability with key target protein matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ), respectively. **Conclusion** Medicinal and food homology traditional Chinese medicines mainly targeted the phenomenon of stagnation of *qi* and blood and obstruction of tendons and veins to treat DF, the key active components can act on the main therapeutic targets of DF, such as MMP9 and PPAR γ , and then regulate the signaling pathways of AGE-RAGE, HIF-1 and insulin resistance to synergistically treat DF. “*Astragali Radix-Lonicerae Japonicae Flos-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*” is a potential prescription of DF medicated diet therapy.

Key words: medicinal and food homologous traditional Chinese medicine; diabetic foot; medication rules; network pharmacology; molecular docking; dynamics simulation; *Astragali Radix-Lonicerae Japonicae Flos-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; matrix metalloproteinase 9; peroxisome proliferator activated receptor γ

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 又名“脱疽”, 是一种常见于糖尿病足部的并发症, 其具有神经病变、循环障碍、慢性溃疡和易感染等病理特征^[1-2]。国际糖尿病联盟统计数据显示, 全球有 4 000 万~6 000 万糖尿病患者存在足部病变现象, 其中约 15% 的患者被界定为 DF 风险人群, 5% 的患者正经历 DF 病痛折磨^[3]。DF 病程长且预后差, 患者后期大多表现为足部严重感染, 最终导致截肢等严重临床事件^[4-6]。在我国, 关于 DF 的描述最早见于《黄帝内经》: “发于足指, 名脱疽。其状赤黑, 死不治; 不赤黑, 不死。不衰, 急斩之, 不则死矣”^[7]。

现阶段 DF 的临床治疗主要借助西医疗法, 常用治疗手段包括控制血糖、使用抗生素进行局部抗感染治疗、使用止痛药缓解患者疼痛等; 此外, 还可借助外科手术进行足部清创处理或血管修复; 利用辅助理疗促进血液循环、使用足部矫形器具对病患足部进行固定等^[8-9]。上述疗法虽然取得了一定进展, 但仍存在诸多缺陷。长期使用抗生素易产生耐药性及不良反应, 导致病情反复无法治愈; 手术干预虽能切除坏死组织, 但治疗方式繁杂且患者术后恢复时间长; 使用足部矫形器等伤口管理措施虽能提高疗效, 但费用高昂且患者日常佩戴有诸多不便^[10-11]。相比西医重视器质治疗, 中医则更强调通过整体调理而达到治疗疾病的目的, 其在治疗 DF 方面历史悠久且疗效显著。

中医药治疗 DF 的历史最早记载于华佗的《神医秘传》: “内服用金银花三两, 元参三两, 当归二两, 甘草一两, 水煎服” 主治热毒炽盛之脱疽^[12]; 明代薛己的《外科枢要》中提到“脱疽…色赤作痛者, 元气虚而湿毒壅盛也…再用十全大补汤、加减八味丸。色黯不痛者, 肾气败而虚火盛也。” 其主张用补益气血的方法治疗 DF。发展至今, 中医药在治疗 DF 方面体系已较完善且用药方式更为多样^[13], 但中药成分繁杂所导致的肝毒性等毒副作用仍给临床用药及患者带来困扰。药食同源理论最早见于《黄帝内经·太素》: “空腹食之为食物, 患者食之为药物”, 相比传统中药, 药食同源类中药具备更高的安全性, 是中医“治未病”理念的重要承载^[14-16]。随着《“健康中国 2023”规划纲要》的提出, 源自中医药传统文化的药食同源理念在预防疾病方面的应用备受关注, 已有研究表明, 该类中药在防治诸如糖尿病等重大慢病方面具有独特优势^[17]。药食同源类中药药性温平, 具有平补正气、不良反应小、作用机制广等特点, 大多可作为日常饮食调理, 用于疾病的长期防治^[18-19]。针对 DF 患者通常存在的营养不良和代谢紊乱等问题, 引入兼具药物疗效性及食品安全性的药食同源类中药将具有更大的临床治疗优势。

基于此, 本研究采用多维数据挖掘归纳药食同源类中药治疗 DF 的用药规律, 筛选得到其核心中药; 借助网络药理学分析核心中药在治疗 DF 中的

关键靶点及相关信号通路，基于分子对接及动力学模拟等技术，进一步探究核心中药所含关键成分与 DF 疾病靶点的结合模式与稳定性，阐明药食同源类核心中药治疗 DF 的潜在分子机制；获得潜在的治疗 DF 的药食同源类中药新组方，为后续开发具有改善 DF 作用的药膳疗法及保健品提供指导和启示。

1 材料与方法

1.1 文献调研与数据挖掘

1.1.1 数据来源 检索中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库从建库至 2023 年 4 月治疗 DF 的相关临床文献，通过主题词“糖尿病足”或“脱疽”结合关键词“中药”“中医药”或“方药”+“临床疗效”进行检索，建立 DF 方药数据库（图 1）。从国家卫生健康委员会公布的《既是食品又是药品的物品名单》提取药食同源类中药^[20]。

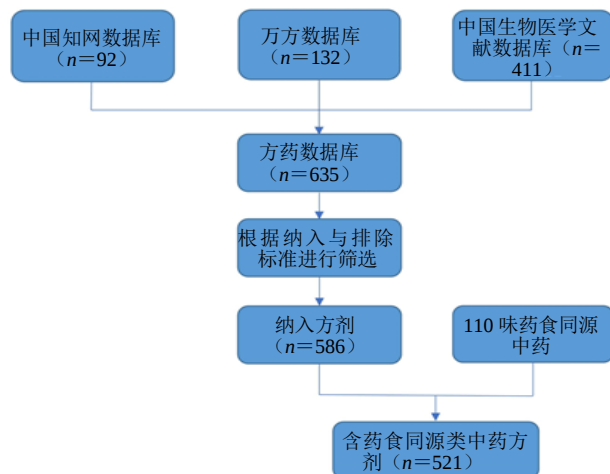


图 1 药食同源类中药检索流程

Fig. 1 Retrieval process for medicinal and food homologous traditional Chinese medicines (TCMs)

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准：（1）文献中 DF 符合《中国糖尿病足诊治指南（2020）》诊断标准；（2）文献含有治疗 DF 的临床观察、随机对照试验；（3）文献包含使用中药治疗的病例数 ≥ 15 ；（4）文献包含方剂组成完整；（5）重复文献保留最新发表的^[21]。

排除标准：（1）文献中 DF 不符合《中国糖尿病足诊治指南（2020）》诊断标准；（2）文献仅含动物实验或细胞实验；（3）文献类型为个案或学术会议论文；（4）文献展示的临床疗效不显著或无效；（5）文献仅使用单味中药或单体药物治疗。

1.1.3 中药名规范及 DF 药食同源中药数据库建立 DF 方药数据库中的中药名及 110 味药食同源类中

药名参照《中国药典》2020 年版和《中华本草》进行命名标准化处理^[22-23]。如“山萸肉”规范为“山茱萸”，“当归尾”“全当归”规范为“当归”，“公英”规范为“蒲公英”等。取处理后的 DF 方药数据库与药食同源类中药共有组分，建立 DF 药食同源中药数据库。

1.1.4 DF 药食同源中药数据库用药规律分析 通过中医传承辅助系统对 DF 药食同源中药数据库进行频次、四气五味、归经功效分析；通过 IBM SPSS Modeler 及 IBM SPSS Statistics 软件进行关联规则及聚类分析^[24]。其中，关联规则支持度设置为 5%，置信度设置为 60%，筛选核心用药组合并绘制关联规则网络图；聚类分析时选取频数排名前 20 的药食同源类中药进行分析，综合药物频次、性味功效、关联规则和聚类分析结果筛选出治疗 DF 药食同源类核心中药。

1.2 治疗 DF 药食同源类核心中药网络药理学分析

1.2.1 治疗 DF 药食同源类核心中药活性成分与疾病靶点数据集建立 通过中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）及草药-中医证候-西医症状-成分-靶标-疾病关联网络数据库（SymMap）检索治疗 DF 药食同源类核心中药活性成分^[25]。筛选标准设定为口服生物利用度（oral bioavailability, OB） $\geq 30\%$ 、类药性（drug-like properties, DL） ≥ 0.18 ，合并去重得到活性成分集。将活性成分输入 SwissTarget Prediction 数据库，筛选条件设定物种为“Homo sapiens”，Probability > 0 ，得到活性成分所对应的疾病靶点数据集。将治疗 DF 药食同源类核心中药及其包含的活性成分以及活性成分所对应的疾病靶点导入 Cytoscape 软件，构建“DF 药食同源类核心中药-活性成分-疾病靶点”网络关系图。

1.2.2 DF 疾病靶点集建立及“治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-DF 靶点”网络构建 在 DisGeNET、Genecards、TTD、OMIM 和 DrugBank 中，以“diabetic ulcer”和“diabetic foot”为关键词进行检索，合并去重后得到 DF 疾病靶点数据集。将“1.2.1”项中获取的治疗 DF 药食同源类核心中药活性成分作用靶点和 DF 疾病靶点取交集，得到药食同源类核心中药治疗 DF 的作用靶点。将治疗 DF 药食同源类核心中药、活性成分以及 DF 作用靶点导入 Cytoscape 软件，构建“治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-DF 靶点”网络。

1.2.3 治疗 DF 药食同源类核心中药作用靶点蛋白

质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建将药食同源类核心中药治疗 DF 的作用靶点导入 String 数据库, 选择物种为 “Homo sapiens”, 条件设为 “隐藏网络中未连接的节点 (hide disconnected nodes in the network)” 和 “最低相互作用分数 (minimum required interaction score) 为 0.9” 进行筛选, 将结果导入 Cytoscape 构建 PPI 网络, 按 “度 (degree) > 70” 筛选作用靶点。

1.2.4 治疗 DF 药食同源类核心中药作用靶点基因本体 (gene ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 利用 DAVID 对 DF 药食同源类核心中药作用靶点进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析, GO 分析包含生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cell component, CC) 3 个部分。GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析设置物种为 “Homo sapiens”, 设定 $P < 0.05$, P 值排名前 20 的条目以图形展示。

1.3 核心成分与关键靶标蛋白结合模式分析

从 PubChem 网站下载蛋白基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9, PDB ID: 6ESM) 和氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ , PDB ID: 5YCP) 的 3D 文件, 使用 Discovery Studio (DS) 软件的分子对接模块, 将 6ESM、5YCP 复合物中的原配体取出并重新对接回原蛋白, 即执行重对接 (redock) 程序, 以评价其对接准确性。从 PubChem 网站中下载槲皮素和 β -谷甾醇小分子的 3D 结构, 利用 DS 处理配体, 将其与 MMP9、PPAR γ 分别执行对接命令, 评估其结合能力, 取得分最高的对接构象用 PyMOL 软件作图分析。

将对接后得到的蛋白-配体复合物结构转换处理为相应的拓扑文件, 在 Gromacs 中采用最陡下降能量最小化算法, 使用小于 1 000 kJ/mol 的最小化力, 步数被限制在 50 000 步内, 进行能量最小化。再进行体系预平衡, 使用 Berendsen 方法将系统温度置于 300 K 下, 设置步长为 2 fs, 进行 20 ns 时长的分子动力学模拟, 评估其结合的稳定性。

2 结果

2.1 治疗 DF 的药食同源类中药数据挖掘

2.1.1 DF 药食同源类中药数据库及频次、四气五味、归经功效分析 经系统检索整理文献后, 共录

入治疗 DF 的相关中药方剂 635 条, 整理去重后, 保留方剂 586 条。将方剂包含的中药名标准化处理后, 挑选保留含有药食同源类中药的方剂 521 条, 共含有 49 味药食同源类中药, 共出现 1 356 次, 其中频次 ≥ 18 共有 16 味中药 (表 1)。由四气五味、归经功效分析可知, 筛选得到的药食同源类中药四气以温为主, 五味以甘为主、归经以脾经为主, 而频次排名前 2 的功效类别分别为补虚类与清热类 (图 2)。

表 1 用药频次分布 (频次 ≥ 18)

Table 1 Distribution of drug use frequency (frequency ≥ 18)

序号	中药名	频次/次	序号	中药名	频次/次
1	当归	275	9	木瓜	35
2	黄芪	210	10	花椒	29
3	金银花	109	11	党参	29
4	甘草	104	12	茯苓	28
5	桃仁	98	13	肉桂	24
6	白芷	76	14	山药	23
7	蒲公英	67	15	姜黄	23
8	地黄	47	16	薏苡仁	18

2.1.2 治疗 DF 药食同源类中药关联规则分析 对 DF 药食同源中药数据库进行关联规则分析, 得到频数 ≥ 40 的药物组合共 28 个, 强连接组合中频数排名前 5 的药物组合依次是当归-黄芪、当归-甘草、当归-金银花、当归-桃仁和黄芪-甘草 (图 3)。按照支持度 $\geq 5\%$ 筛选得到 18 个核心药物组合 (表 2)。

2.1.3 治疗 DF 药食同源类中药聚类分析 对 DF 药食同源中药数据库进行聚类分析, 距离 ≥ 13 以上的高频药物可分为两大类: 第 1 大类为重点选药: 山药、蒲公英、山茱萸、茯苓、党参、干姜、黄精、葛根等。第 2 大类为辨证选药, 又可以分为 4 小类, 分别是第 1 小类: 白芷; 第 2 小类: 金银花、甘草; 第 3 小类: 桃仁; 第 4 小类: 当归、黄芪 (图 4)。综合以上药物频次、性味功效、关联规则和聚类分析结果, 筛选得到当归、黄芪、金银花、甘草和桃仁为治疗 DF 的药食同源类核心中药。

2.2 治疗 DF 药食同源类核心中药作用机制研究

2.2.1 “治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-疾病靶点” 网络模型 将治疗 DF 的药食同源类核心中药通过 TCMSP 和 SymMap 数据库筛选后分别得到 161 种和 67 种活性成分, 合并去重后保留 190

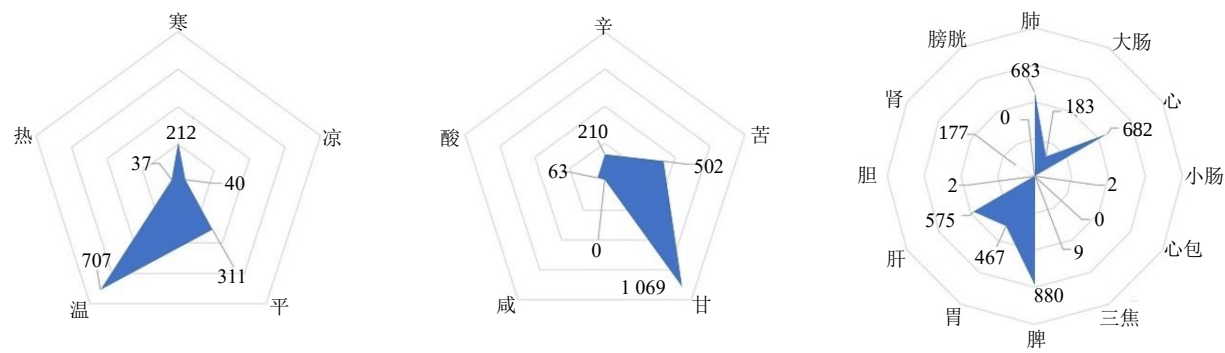


图 2 四气、五味、归经分布雷达图

Fig. 2 Radar maps of distribution of four *qi*, five flavors and meridian tropism

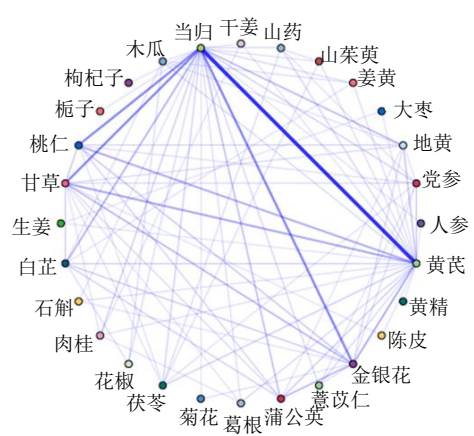


图 3 关联规则网络图

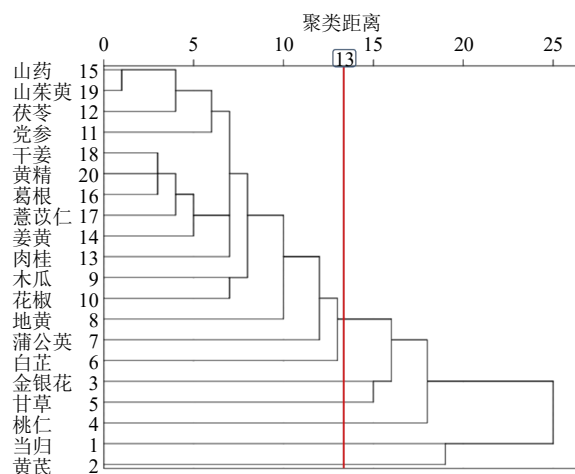
Fig. 3 Network diagram of association rule

种;通过 SwissTargetPrediction 数据库预测活性成分对应 1 046 个疾病基因靶点。通过分析构建的“治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-疾病靶点”网络模型发现, 5 味核心中药活性成分中关联度排名前 5 的为黄连素、槲皮素、异鼠李素、华良姜素和乔松素;其对应排名前 5 的疾病靶点为细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1, CYP19A1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 1 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1, PTPN1)、雌激素受体 2 (estrogen receptor 2, ESR2)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 和乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE), 见图 5。

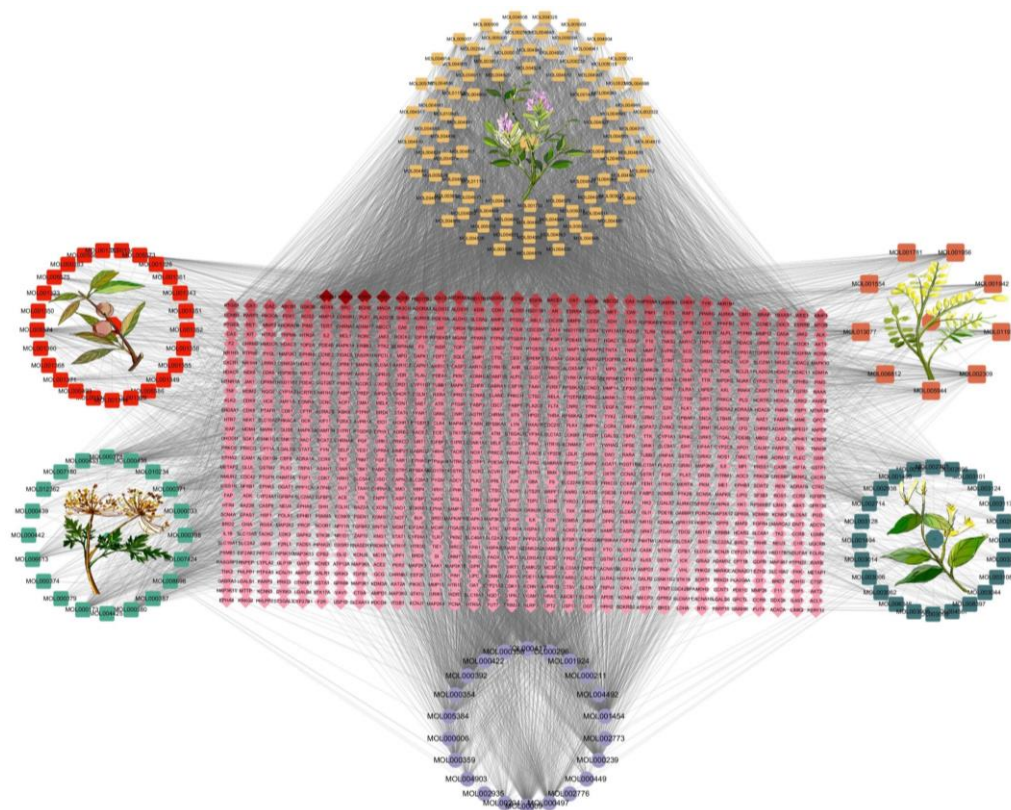
表 2 18 个核心药物组合 (支持度≥5%)

Table 2 18 core drug combinations (support degree ≥ 5%)

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	当归	黄芪	41.81	72.81	1.26
2	当归	金银花	22.93	67.23	1.17
3	当归	桃仁	21.00	71.56	1.24
4	当归	甘草	20.23	76.19	1.32
5	当归	甘草、黄芪	10.40	83.33	1.45
6	当归	桃仁、黄芪	9.63	76.00	1.32
7	当归	金银花、黄芪	9.06	85.11	1.48
8	当归	地黄	8.86	78.26	1.36
9	当归	甘草、金银花	7.32	94.74	1.64
10	当归	蒲公英、金银花	7.32	60.53	1.05
11	黄芪	地黄、当归	6.94	61.11	1.46
12	金银花	蒲公英、当归	6.17	71.88	3.13
13	黄芪	党参	5.78	80.00	1.91
14	当归	党参	5.78	60.00	1.04
15	黄芪	茯苓	5.39	67.86	1.62
16	当归	茯苓	5.39	60.71	1.05
17	当归	地黄、黄芪	5.20	81.48	1.41
18	当归	肉桂	5.20	70.37	1.22

图 4 DF 药食同源类中药聚类分析 (频次 ≥ 14)Fig. 4 Cluster analysis of medicinal food homology TCMs of DF (frequency ≥ 14)

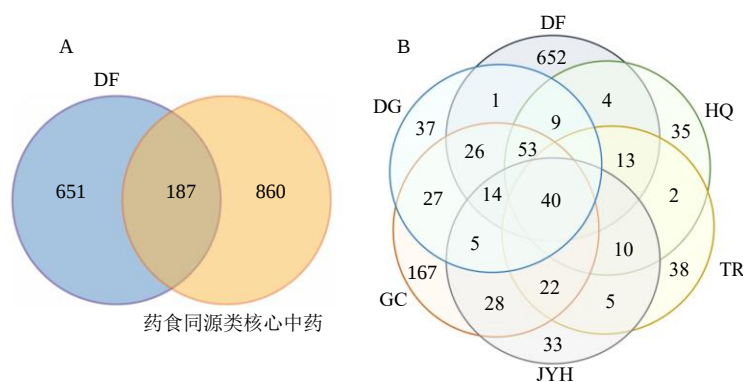
2.2.2 DF 疾病靶点数据库 通过在 DisGeNET 等数据库检索去重后, 共获得 DF 疾病靶点 838 个。比对治疗 DF 药食同源类核心中药所对应的疾病靶点与 DF 疾病靶点, 获得共有靶点 187 个 (图 6-A), DF 疾病靶点与 5 味药食同源类核心中药靶点共有 40 个相同靶点 (图 6-B), 分别是 PPAR γ 、褪黑激素受体 1B (melatonin receptor 1B, MTNR1B)、PTPN1、醛酮还原酶 1 成员 B1 (aldo-keto reductase family 1 member B, AKR1B1)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)、前列腺素-内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、丝氨酸蛋白 E 成员 1 (serpin family E member 1, SERPINE1)、维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 和 MMP9 等, 其是 5 味药食同源类核心中药针对 DF 的共同作用靶点。



红色渐变色菱形代表治疗糖尿病足 (DF) 药食同源类核心中药映射的疾病靶标, 关联次数越多颜色越深; 方形代表 5 味药食同源类核心中药的活性成分 (红色、橘黄、浅黄、浅绿和墨绿分别代表桃仁、当归、甘草、黄芪和金银花); 紫色圆形代表 5 味药食同源类核心中药的共有活性成分。The red gradient color diamond represents the disease targets mapped by core medicinal and food homology TCMs in treatment of diabetic foot (DF), the more association times, the darker the color; The square represents the active ingredients of the five medicinal and food homologous TCMs (colors red, orange, light yellow, light green, and dark green respectively represent *Persicae Semen*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Astragali Radix*, and *Lonicerae Japonicae Flos*); The purple circle represents the shared active ingredients of the five medicinal and food homologous TCMs.

图 5 “治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-疾病靶点”网络图

Fig. 5 Network diagram of “core medicinal and food homology TCMs in treatment of DF-active ingredient-disease target”



A-DF 靶点与治疗 DF 药食同源类核心中药所对应疾病靶点的交集；B-DF 靶点与 5 味药食同源类核心中药各自所对应疾病靶点的交集；DF、HQ、TR、JYH、GC 和 DG 分别指代糖尿病足、黄芪、桃仁、金银花、甘草和当归。
A-the intersection between targets of DF and disease targets corresponding to core medicinal and food homology TCMs in treatmet of DF; B-the intersection between targets of DF and disease targets corresponding to the five medicinal and food homologous TCMs; DF, HQ, TR, JYH, GC, and DG respectively refer to diabetic foot, *Astragali Radix*, *Persicae Semen*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and *Angelicae Sinensis Radix*.

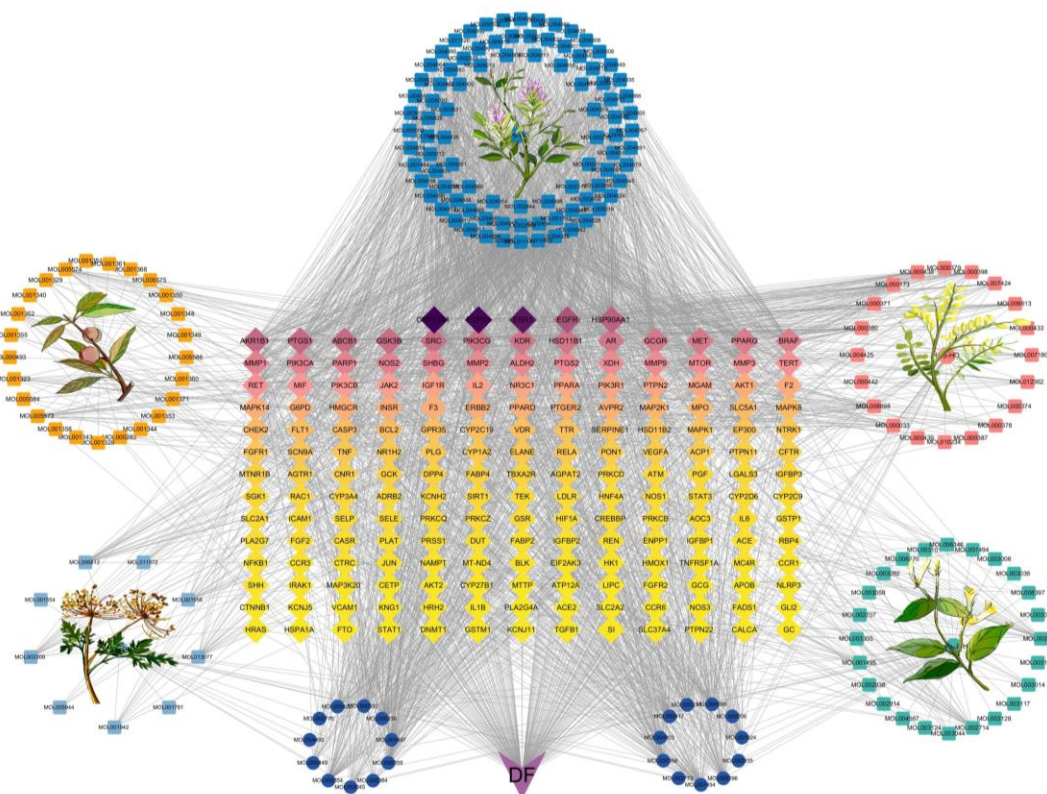
图 6 Venn 图
Fig. 6 Venn diagram

2.2.3 “治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-DF 靶点”图及 PPI 网络模型 基于治疗 DF 药食同源类核心中药、活性成分及对应的 DF 基因靶点构建的网络图显示，其共包含 6 108 条边和 382 个节点，按关联度排名前 10 的 DF 相关靶点有 CYP19A1、PTPN1、ESR1、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、AKR1B1 和前列腺素-内过氧化物合酶 1 (prostaglandin-endoperoxide synthase 1, PTGS1) 等。对应的活性成分有 β -谷甾醇、谷甾醇、芒柄花黄素、黄连素、槲皮素等 (图 7、表 3)。基于上述共有靶点绘制 PPI 网络图可知，187 个共有靶点网络中包含 21 924 条边，其中 “degree>70” 的靶点共计 24 个，包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、AKT1、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、SRC 原癌基因 (SRC proto-oncogene, SRC)、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein p53, TP53)、PPAR γ 、EGFR、信号转导和转录激活剂 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 MMP9 等，其为药食同源类核心中药治疗 DF 的核心作用靶点 (图 8)。对比图 7 和图 8 的结果表明，相对应核心中药活性成分数目排名靠前的靶点与 PPI 网络中关联度排名靠前的靶点并不相同，这主要源于两者关联度的统计方式并不相同。相比于所对应活性成分的数目，靶点间的连接更能

体现其在 DF 治疗中重要性，关联度更高的靶点表明其处在靶点网络的核心位置。

2.2.4 治疗 DF 药食同源类核心中药作用靶点 GO 功能及 KEGG 通路富集分析 对治疗 DF 药食同源类核心中药作用靶点进行 GO 功能富集分析，共筛选得到 868 个条目，其中 BP 654 个、MF 143 个、CC 71 个 (图 9)。在 P 值排名前 20 的条目中，BP 主要涉及对脂多糖的反应、炎症反应、对缺氧的反应、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联的积极调节、血管生成的正向调节、细胞增殖积极调节等；CC 主要包括质膜、细胞外区域、细胞质、受体复合物、胞浆等；MF 主要涉及酶结合、蛋白激酶活性、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合、胰岛素受体底物结合、血红素结合等 (图 10)。

KEGG 信号通路分析共富集到 168 条， P 值排名前 20 的条目主要涉及糖尿病并发症中的高级糖基化终末产物-受体 (advanced glycation end products, AGE-RAGE) 信号通路、脂质和动脉粥样硬化、缺氧反应因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 信号通路、胰岛素抵抗、MAPK 信号通路、内分泌抵抗、糖尿病性心肌病和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路等，表明药食同源类核心中药主要通过调节上述多条通路发挥治疗 DF 作用 (图 11)。



紫色“V”字型代表糖尿病足（DF）；中间渐变色菱形代表治疗 DF 药食同源类核心中药与 DF 的共同靶点，关联次数越多颜色越深；方形代表 5 味药食同源类核心中药的活性成分（黄色、浅蓝、深蓝、桃红和绿色分别代表桃仁、当归、甘草、黄芪和金银花）；蓝色圆形代表 5 味药食同源类核心中药的共有活性成分。

The purple “V” shape represents diabetic foot (DF); The gradient color diamond in the center represents the shared targets between core medicinal and food homology TCMs in treatment of DF and DF, the more association times, the darker the color; The square represents the active ingredients of the five medicinal and food homologous traditional Chinese medicines (colors yellow, light blue, dark blue, peach pink, and green respectively represent *Persicae Semen*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Astragali Radix*, and *Lonicerae Japonicae Flos*); The blue circle represents the shared active ingredients of the five medicinal and food homologous TCMs.

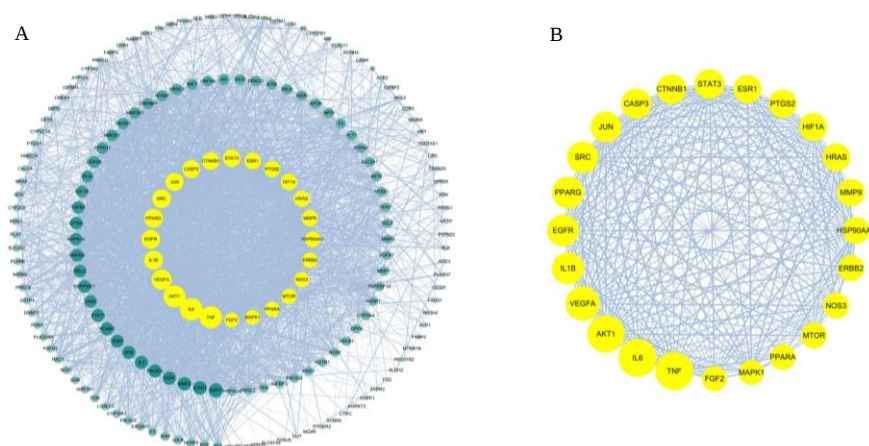
图 7 “治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-DF 靶点”网络图

Fig. 7 Network diagram of “core medicinal and food homology TCMs in treatment of DF-active ingredient-DF target”

表 3 “治疗 DF 药食同源类核心中药-活性成分-DF 靶点”中关联度前 10 靶点及其活性成分

Table 3 Top ten related targets in network diagram of “core medicinal and food homology TCMs in treatment of DF-active ingredient-DF target” and their corresponding active ingredients

排名	靶点	活性成分数量	频次排名前 5 的活性成分
1	CYP19A1	78	β-谷甾醇、谷甾醇、芒柄花黄素、毛蕊异黄酮、黄连素
2	PTPN1	79	β-谷甾醇、谷甾醇、芒柄花黄素、黄连素、芍药苷
3	ESR1	75	β-谷甾醇、谷甾醇、芒柄花黄素、毛蕊异黄酮、华良姜素
4	EGFR	50	毛蕊异黄酮、芒柄花黄素、异鼠李素、华良姜素、槲皮素
5	HSP90AA1	49	芍药苷、黄酮甙、甘草苷、异珊瑚素、汉黄芩素
6	AKR1B1	41	芍药苷、槲皮素、华良姜素、异鼠李素、甘草查耳酮 A
7	PTGS1	41	芒柄花黄素、毛蕊异黄酮、常春藤皂苷元、甘草查耳酮 A、乔松素
8	ABCB1	38	芒柄花黄素、毛蕊异黄酮、芍药苷、槲皮素、异鼠李素
9	GSK3B	43	异鼠李素、华良姜素、槲皮素、乔松素、汉黄芩素
10	SRC	41	黄连素、乔松素、异鼠李素、华良姜素、槲皮素



A-DF 与治疗 DF 药食同源类核心中药共同靶点的 PPI 网络图；B-排名前 24 位的核心靶点（degree>70）展示图；节点图形越大表明其对应的度值越大。

A-PPI network diagram of common targets of DF and core medicinal ang food homology TCMs in treatment of DF; B-display chart of the top 24 core targets (degree > 70); The larger the size of the node, the higher the corresponding degree value.

图 8 PPI 网络图

Fig. 8 PPI network diagram

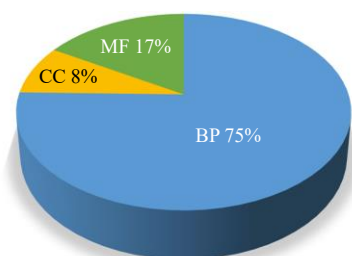


图 9 治疗 DF 药食同源类核心中药作用靶点 GO 分析饼图

Fig. 9 Pie chart of GO analysis of target of core medicinal and food homology TCMs in treatment of DF

2.3 治疗 DF 药食同源类核心中药关键成分与作用靶点结合模式分析

通过对 PPI 网络中 24 个核心靶点分别进行文献检索后发现，抑制 MMP9 活性或激活 PPAR γ 活性能够显著提升 DF 疗效^[26-27]。同时，高分辨率的“抑制剂+MMP9”和“激动剂+PPAR γ ”配体复合物晶体结构已被解析报道，使基于这 2 个靶点的分子作用模式分析成为可能^[28-29]。此外，通过检索分析 MMP9 和 PPAR γ 在治疗 DF 药食同源类核心中药中所对应活性成分，最终筛选得到槲皮素和 β -谷甾醇分别为 MMP9 和 PPAR γ 所对应的关键成分（表 4）。

借助分子对接和动力学模拟对其结合模式与结合稳定性进行研究。MMP9 及 PPAR γ 蛋白复合物中配体重新对接结果表明，对接后构象与原始构象的均方根偏差值（root mean square error, RMSD）分

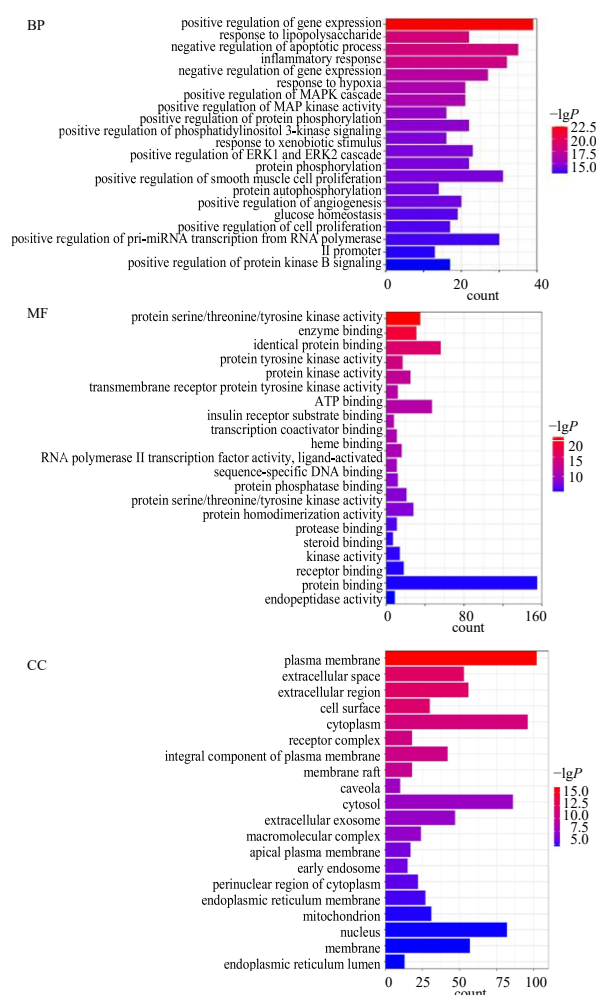
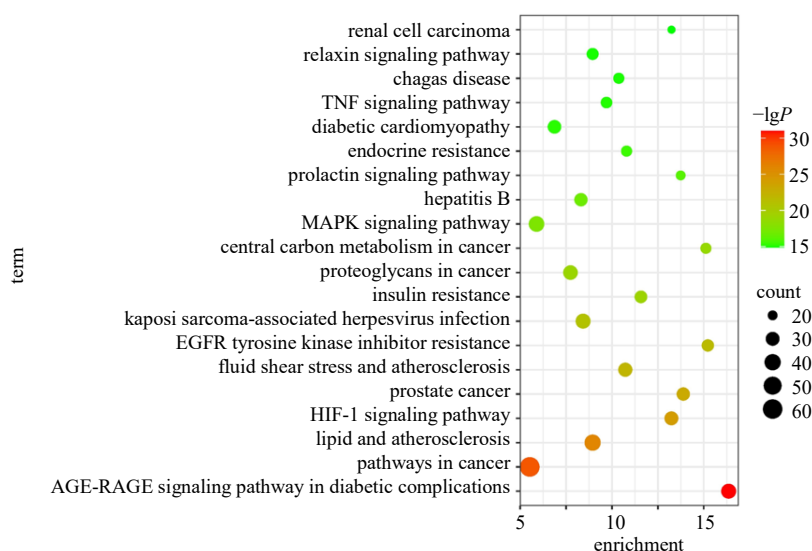


图 10 治疗 DF 药食同源类核心中药作用靶点 GO 富集分析

Fig. 10 GO enrichment analysis of target of core medicinal and food homology TCMs in treatment of DF



气泡的颜色越红表示 P 值越小，说明富集越明显；气泡越大表示富集在该通路中基因个数越多。
The redder the color of the bubble, the smaller the P value, indicating the more obvious the enrichment; the bigger bubble, the more genes are enriched in this pathway.

图 11 治疗 DF 药食同源类核心中药作用靶点 KEGG 通路图

Fig. 11 KEGG pathway diagram of target of core medicinal and food homology TCMs in treatment of DF

表 4 PPAR γ 和 MMP9 对应活性成分分析

Table 4 Analysis of corresponding active components of PPAR γ and MMP9

类别	靶点	对应活性成分数	频次排名前 3 成分 (频次, degree 值)
抑制效应	MMP9	40	槲皮素 (2, 53)
			华良姜素 (2, 52)
			异鼠李素 (2, 52)
激动效应	PPAR γ	34	β -谷甾醇 (3, 56)
			谷甾醇 (3, 54)
			白桦脂酸 (2, 34)

别为 1.081 与 0.806，证明该对接方案能够较为准确地复现蛋白-配体结合模式，可用于进一步对接分析（图 12-A、D）。MMP9 及 PPAR γ 与自身原配体阳性化合物的结合打分值分别为 156.28 和 126.42，而与其对应的关键成分槲皮素及 β -谷甾醇的结合打分值分别为 150.73 和 110.80，且槲皮素和 β -谷甾醇与 MMP9 及 PPAR γ 的结合位点与靶点原配体阳性化合物类似，表明其具有与原配体相当的结合能力和生物学活性（图 12）。

为了检验关键成分与核心靶点结合构象的稳定性，利用分子动力学模拟对分子对接后的构象进行评价。结果表明，槲皮素和 β -谷甾醇与其对应的

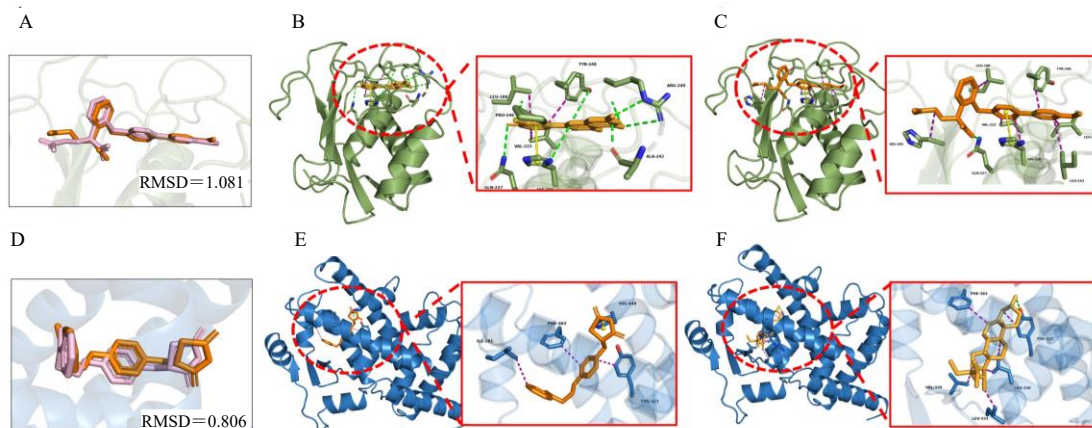
MMP9 及 PPAR γ 结合构象波动情况随时间变化不大，其与蛋白自身原配体阳性化合物结合稳定性相当，RMSD 波动均小于 0.4 nm（图 13）。上述结果证明，治疗 DF 药食同源类核心中药关键成分与其对应靶点具有较好的结合能力，且能形成较为稳定的结合复合物。

3 讨论

DF 临床疗效的提升仍面临病理机制复杂、创面愈合困难和感染风险高等难题，中医药依托整体观念理论指导，在对 DF 施以局部治疗的同时，也更加注重整体用药来全面调理患者的身体。其中，药食同源类中药兼具更高的安全性及更好的膳食营养，其在改善 DF 方面具有广阔的应用前景。

本研究对用于 DF 治疗的药食同源类中药进行数据挖掘分析，证明其主要以补虚类、清热解毒类和活血化瘀类药物为主，这与 DF 气血凝滞、经脉阻塞的病因，以温阳散寒、活血通络、补气养血为主的治法相印证。在性味分析中，甘味频次最多，现代药理学已经证实，甘味药可以通过不同作用靶点起到降血糖的作用，符合 DF 的治则。

药物关联分析结果证实，当归-黄芪、当归-金银花、当归-桃仁、当归-甘草为治疗 DF 药食同源类中药中强关联性的 4 组药对。当归甘辛温，归肝、心、脾经，有补血通脉之效；黄芪甘微温，归脾、肺经，



A, D 分别代表 MMP9 和 PPAR γ 原始配体构象与重新对接后配体构象的叠加 (紫色为原始配体, 橙色为重新对接后配体); B, C 代表 MMP9 分别与其对应的阳性化合物和槲皮素对接后的构象; E, F 代表 PPAR γ 分别与其对应的阳性化合物和 β -谷甾醇对接后的构象。
A and D represent the superposition of the original ligand conformation and the ligand conformation after redocking for MMP9 and PPAR γ , respectively (purple represents the original ligand, orange represents the ligand after redocking); B and C represent the conformations of MMP9 after docking with their corresponding positive compounds and quercetin, respectively; E and F represent the conformations of PPAR γ after docking with their corresponding positive compounds and β -sitosterol, respectively.

图 12 潜在靶点与阳性化合物和活性成分的分子对接

Fig. 12 Molecular docking of potential targets with their positive compounds and active ingredients

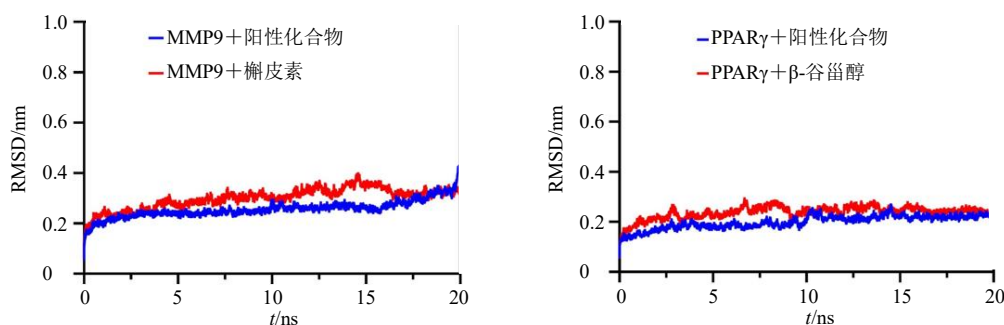


图 13 对接后复合物的分子动力学模拟

Fig. 13 Molecular dynamics simulation of post-docking complex

有补气固表、托毒排脓之效; 金银花甘寒, 归肺、心、胃经, 有清热解毒、消炎退肿之效; 桃仁甘苦平, 归心、肝、大肠经, 有活血祛瘀之效; 甘草甘平, 归心、肺、脾、胃经, 有缓急止痛、清热解毒、调和诸药之功效。其中, 当归配伍各种不同功效的中药可以发挥协同增效和功效扩展的作用: 当归-黄芪药对具有补虚功效, 两药合用一走一守共奏补气生血、扶正托毒之功效, 尤其适用于久病, 素体气血虚之疮疡类疾病患者^[30]。当归与桃仁配伍多见于叶天士医案, 其治疗病机包括血络痹阻、气血不调、脉络瘀阻等, 符合 DF 虚、瘀的基本病机。本研究中药食同源类中药聚类分析得到的辨证选药 4 个小类, 分别具有消肿止痛、清热解毒、活血化瘀和益气补虚等功效, 符合中医药治疗 DF 的化瘀止痛、

清化湿毒、祛瘀通络、益气通脉的治法。综合药物频次、性味功效、关联规则和聚类分析的结果筛选出频率排名前 5 且功效配伍能起到协同增效作用的当归、黄芪、金银花、甘草和桃仁为药食同源类核心中药。

对上述核心药物的潜在作用机制研究发现, 其涉及的信号通路囊括了 AGE-RAGE、HIF-1 和 MAPK 等, 研究表明, 通过这些通路可以产生抗炎、抗缺氧及促进血管生成等生理学功能, 协同实现对 DF 的治疗^[31-32]。进一步分析核心药物成分及对应靶点, 发现其频次靠前的活性成分包括槲皮素、异鼠李素、山柰酚和 β -谷甾醇等, 作用核心靶点主要为 TNF、AKT1、PPAR γ 和 MMP9 等。

前期研究证实, MMP9 抑制剂和 PPAR γ 激动剂

在 DF 治疗方面潜力巨大。当 MMP9 活性被抑制时, 细胞外基质降解变少, 伤口能更快愈合; 而 PPAR γ 激动剂常被用作胰岛素增敏剂, 其能显著降低 2 型糖尿病患者的血糖和脂肪酸水平, 从而加速伤口愈合^[33]。在频次排名靠前的活性成分中, 槲皮素具有较强抗炎、抗氧化作用, 其可促进巨噬细胞表型从 M1 型向 M2 型极化, 从而调控病灶炎症微环境, 其还可通过减少核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 的结合或减少 MMP9 启动子的反式激活来实现下调 MMP9 的表达, 从而加快伤口愈合; 而 β -谷甾醇则能显著增加血清胰岛素水平, 从而降低高血糖大鼠的血糖和糖化血红蛋白和一氧化氮水平。此外, 研究表明 β -谷甾醇还可增加胰岛素靶组织上 PPAR γ 和胰岛素反应性的葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter, GLUT4) 的蛋白表达, 从而达到降低血糖功效^[34-37]。上述研究表明, 槲皮素会通过减少 NF- κ B 和 AP-1 的结合从而下调 MMP9 在体内发挥抗炎、抗氧化等作用, 从而促进 DF 恢复; 而 β -谷甾醇则主要通过上调 PPAR γ 来改善胰岛素敏感, 从而降低血糖及脂肪水平, 促进 DF 恢复。分子对接及动力学模拟结果进一步证明, MMP9 和 PPAR γ 分别与槲皮素和 β -谷甾醇具有良好结合活性及结合稳定性, 其与靶点原配体阳性化合物具有相类似的结合位点和结合能力, 提示其与该类靶点配体具有相同的抑制及激活生物学功效。

在基于用药规律分析筛选得出的 5 味 DF 药食同源类核心中药中, 同时包含关键活性成分槲皮素和 β -谷甾醇的有当归、黄芪、金银花、甘草。尽管当归早在 2014 年版《按照传统既是食品又是中药材物质目录管理办法 (征求意见稿)》就被收录, 但其同时也规定了当归使用量应 ≤ 3 g/d; 而在 2019 年《关于当归等 6 种新增按照传统既是食品又是中药材的物质公告》中则指出, 当归仅适宜作为香辛料和调味品使用; 且当归服用过多易导致上火、胃肠不适和身体过敏等问题, 因此不宜作为药膳组方长期使用。反观黄芪补而不腻, 具益气养阴、敛疮生肌之功; 金银花性甘寒, 主治痈疡肿毒, 有清热解毒之功; 甘草甘缓护胃、调和诸药, 可缓解金银花甘寒对脾胃的影响, 3 药相辅相成, 可组为“黄芪-金银花-甘草”药膳新方, 其药性多温平, 蛋白质与烟酸含量丰富, 在发挥药效的同时可为 DF 患者提供药膳营养, 长期使用有望显著提升 DF 临床疗效^[38]; 其

与诸如抗生素、外科手术等临床 DF 治疗方案相结合, 亦可达到减少药物用量, 调节全身气血, 加快患者恢复健康之功效。

4 结论

本研究通过运用数据挖掘、网络药理学和分子对接及动力学模拟等多维数据分析方法, 对药食同源类中药治疗 DF 的用药规律进行总结, 并对这些中药的分子作用机制进行深入研究, 得出核心药物所包含的槲皮素、 β -谷甾醇可分别与 MMP9、PPAR γ 靶向结合, 通过影响 AGE-RAGE 和 HIF-1 等信号通路协同治疗 DF; 基于此, 进一步拟定了治疗 DF 的药膳新组方“黄芪-金银花-甘草”, 以期针对 DF 的药食同源类新产品开发奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huang Y K, Chang C C, Lin P X, *et al.* Quantitative evaluation of rehabilitation effect on peripheral circulation of diabetic foot [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2018, 22(4): 1019-1025.
- [2] Bakkar N M Z, Dwaib H S, Fares S, *et al.* Cardiac autonomic neuropathy: A progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9005.
- [3] International Diabetes Federation. A new visual identity for the International Diabetes Federation [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 199: 110690.
- [4] Li W H, Fu C G, Lei X, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for chronic diabetic foot ulcers: An overview of systematic reviews [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 176: 108862.
- [5] Dimech A P, Galea S A, Cassar K, *et al.* Treatment of peripheral arterial occlusive disease around the globe: Malta [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24): 5747.
- [6] Carro G V, Saurral R, Witman E L, *et al.* Diabetic foot attack. Pathophysiological description, clinical presentation, treatment and outcomes [J]. *Medicina*, 2020, 80(5): 523-530.
- [7] 佚名撰. 黄帝内经·灵枢 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 261-262.
- [8] Wang A P, Lv G Z, Cheng X B, *et al.* Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition) [J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa017.
- [9] Wang Y Q, Shao T T, Wang J L, *et al.* An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110991.

- [10] Lipsky B A. Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the 'post-antibiotic era' [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(Suppl 1): 246-253.
- [11] Fard A S, Esmaelzadeh M, Larijani B. Assessment and treatment of diabetic foot ulcer [J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(11): 1931-1938.
- [12] 杨洁, 崔德芝. 糖尿病足治疗的历代文献综述 [J]. 中国老年保健医学, 2016, 14(2): 82-84.
- [13] 李旭. 近年中医药治疗糖尿病足研究概况 [J]. 中医学, 2023, 12(3): 611-617.
- [14] Feng X J, Zhang Q, Li J Y, *et al.* The impact of a novel Chinese yam-derived polysaccharide on blood glucose control in HFD and STZ-induced diabetic C57BL/6 mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2681-2692.
- [15] 蒋慧兰, 孙亚茹, 魏择裕, 等. 4 种降血糖药食同源原料研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2023, 44(8): 213-218.
- [16] 李蕾, 吕碧君, 王月, 等. 药食同源中药基于肠道微环境干预糖尿病前期的研究进展 [J]. 云南中医药大学学报, 2023, 46(1): 83-88.
- [17] Li M, Cheng D, Peng C, *et al.* Therapeutic mechanisms of the medicine and food homology formula Xiao-Ke-Yin on glucolipid metabolic dysfunction revealed by transcriptomics, metabolomics and microbiomics in mice [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 57.
- [18] 苏圆锦, 奚佳玉, 史奇, 等. 药食同源中药党参的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2607-2617.
- [19] 李仙仙, 邓清月, 和映玉, 等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 可视化分析药食同源中药罗汉果的发展态势 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5664-5676.
- [20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 既是食品又是药品的物品名单 [EB/OL]. (2022-01-01) [2002-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/3312183b2f954e35a29c77921a88d730.shtml>.
- [21] 赵晨旭, 周慧敏. 《中国糖尿病足诊治指南》解读 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(12): 1405-1408.
- [22] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1-404.
- [23] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (第 2 卷~27 卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [24] 董敬, 彭小芸, 付西, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的中医药治疗肺结节用药规律及作用机制分析 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6544-6557.
- [25] 赵少磊, 原震, 朱艳茹, 等. 基于网络药理学和分子对接探究地骨皮调血脂的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1487-1497.
- [26] Chen J R, Qin S Q, Liu S M, *et al.* Targeting matrix metalloproteinases in diabetic wound healing [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1089001.
- [27] Mirza R E, Fang M M, Novak M L, *et al.* Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes [J]. *J Pathol*, 2015, 236(4): 433-444.
- [28] Nuti E, Cuffaro D, Bernardini E, *et al.* Development of thioaryl-based matrix metalloproteinase-12 inhibitors with alternative zinc-binding groups: Synthesis, potentiometric, NMR, and crystallographic studies [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(10): 4421-4435.
- [29] Jang J Y, Bae H, Lee Y J, *et al.* Structural basis for the enhanced anti-diabetic efficacy of lobeglitazone on PPAR γ [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 31.
- [30] 包易如, 朱朝军, 张朝晖. 张朝晖运用黄芪当归药对治疗疮疡疾病经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(10): 32-34.
- [31] Khan M I, Rath S, Adhami V M, *et al.* Hypoxia driven glycation: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 49: 75-82.
- [32] Fu J, Huang J J, Lin M, *et al.* Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization [J]. *J Surg Res*, 2020, 246: 213-223.
- [33] Hariono M, Yuliani S H, Istyastono E P, *et al.* Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in wound healing of diabetic foot ulcer: Molecular target and structure-based drug design [J]. *Wound Med*, 2018, 22: 1-13.
- [34] Moon S K, Cho G O, Jung S Y, *et al.* Quercetin exerts multiple inhibitory effects on vascular smooth muscle cells: Role of ERK1/2, cell-cycle regulation, and matrix metalloproteinase-9 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 301(4): 1069-1078.
- [35] Babu S, Jayaraman S. An update on β -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110702.
- [36] Zhang F C, Kong C C, Ma Z M, *et al.* Molecular characterization and transcriptional regulation analysis of the *Torreya grandis* squalene synthase gene involved in sitosterol biosynthesis and drought response [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 14: 1136643.
- [37] Ramalingam S, Packirisamy M, Karuppiyah M, *et al.* Effect of β -sitosterol on glucose homeostasis by sensitization of insulin resistance via enhanced protein expression of PPAR γ and glucose transporter 4 in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(3): 357-366.
- [38] 肖德强, 徐斌, 鲁力, 等. 食物营养成分与中医药膳性、味、归经的关联性初探 [J]. 应用预防医学, 2017, 23(1): 27-30.

[责任编辑 潘明佳]